

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Lab. de chimie organique et pharmaceutique

FACULTÉ DES SCIENCES
Professeur E. CHERBULIEZ

Recherches sur les homologues supérieurs de l'ionone

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences

par

Franz COHN
d'Allemagne

*Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université
de Genève*

Thèse N° 1030

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Lab. de chimie organique et pharmaceutique

FACULTÉ DES SCIENCES
Professeur E. CHERBULIEZ

Recherches sur les homologues supérieurs de l'ionone

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences

par

Franz COHN
d'Allemagne

*Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université
de Genève*



Thèse N° 1030

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958

La Faculté des Sciences, sur le préavis de Monsieur le professeur E. Cherbuliez, autorise l'impression de la thèse présentée par Monsieur Franz Cohn intitulée : « Recherches sur les homologues supérieurs de l'ionone », sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 juin 1941.

Le Doyen :

G. Tiercy

Thèse N° 1030

Les présentes recherches ont été effectuées pendant les années universitaires 1939 et 1940 sous la direction de Monsieur le professeur E. Cherbuliez. Je tiens ici à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur le professeur E. Cherbuliez pour toute sa bienveillance et le grand intérêt qu'il a porté à ce travail.

Mes remerciements vont également à Monsieur le professeur E. Briner, directeur des Laboratoires de Chimie technique de l'Université de Genève, sous la direction duquel une partie du travail (synthèse de l'isopropyl-ionone et de la butyl-ionone) a été fait. Je lui suis reconnaissant de m'avoir autorisé d'utiliser le travail effectué dans son laboratoire et sous sa direction et de le publier dans le cadre de cette thèse.

Qu'il me soit permis de remercier Monsieur le professeur Th. Posternak qui m'a initié à la Chimie organique et m'a donné la formation qui m'a permis d'effectuer ce travail.

Première Partie

Revue bibliographique sur la
synthèse des pseudo-ionones et des
ionones

I. - INTRODUCTION

En essayant de synthétiser le principe odorant de la racine de l'iris, Tiemann obtint en 1893 une substance qu'il appela ionone, et que l'on croyait à l'époque être un isomère de l'irone. Depuis ce moment, le principe de la préparation des ionones n'a guère varié. Par condensation du citral avec une méthyl-cétone on obtient en milieu alcalin la pseudo-ionone correspondante. En milieu acide, on obtient l'isomère cyclique (5,6).

II. - PRESENCE DE L'IONONE DANS LA NATURE

L'ionone et ses homologues n'ont jamais été trouvés à l'état libre dans la nature, et toutes les fois qu'on a cru l'avoir isolée (3,4) il s'agit très probablement d'une falsification (4) ou de produits de dégradation, car le groupement de l'ionone est une partie constitutive de nombreux caroténoïdes et de la vitamine A. Nous rappelons ici seulement les différents travaux de Karrer parus dans les Helvetica Chimica Acta. Des articles de référence sur la présence de l'ionone dans la nature se trouvent à différentes reprises dans les journaux de la parfumerie (p.ex. : 1,2,3,4).

III. - PREPARATION DES PSEUDO - IONONES

Par condensation du citral en milieu alcalin

La première prescription de préparation de la pseudo-ionone est donnée par Tiemann et Krüger (6) qui ont agité des parties égales de citral et d'acétone pendant plusieurs jours avec une solution saturée de Ba(OH)_2 . Les produits de réaction sont repris par l'éther, distillés dans le vide, puis entraînés à la

vapeur d'eau. La pseudo-ionone n'est pas entraînable, ou plutôt très difficilement entraînable. De cette façon, on peut séparer le produit de réaction, du citral et de l'acétone qui n'ont pas réagi. Puis on purifie par distillation dans le vide. Cette méthode a donné lieu à la prise du brevet D.R.P. 73.089 (7). Nous trouvons encore plus tard une description de la condensation à l'aide de l'hydroxyde de baryum dans un mémoire de Blogg (7 a).

Le citral peut être remplacé par les produits d'oxydation de divers alcools des essences naturelles, de la formule $C_{10}H_{18}O$; à la place de l'acétone on peut prendre ses homologues, mais ces derniers demandent un temps de condensation plus long que l'acétone (8). D'après D.R.P. 138.939 et F.P. 260.319 (9), on peut faire la condensation directement avec l'essence de lemmon-gras; ceci a pour effet d'augmenter le rendement.

Dans sa seconde publication, Tiemann (10) recommande comme agent de condensation les métaux alcalins ou alcalino-terreux. La soude et la potasse caustiques ont une action résiniifiante trop grande. On les remplace avantageusement par des carbonates alcalins, le KCN, le borax, ou on les utilise tout au plus en solution très diluée.

Ziegler et Fritzsche et Cie (E.P. 26.350 (12 et 13)) font agir un mélange d'essence de lemmon-gras avec de l'acétone, de l'alcool et une solution concentrée de chlorure de chaux additionnée d'un peu de nitrate de cobalt. Döbner (14) et Tiemann (15) prouvent que le véritable agent de condensation est l'hydroxyde de calcium, car le chlorure de chaux se transforme par réaction avec l'alcool en cette combinaison. Ce brevet constitue une des nombreuses tentatives de reproduire la réaction de Tiemann par des conditions identiques mais présentées sous une forme différente.

Stiehl (16) emploie pour la première fois comme agent de condensation l'alcoolate de sodium. Voir aussi l'article de Tiemann (16a). D'après la même méthode travaillent aussi Hibbert et Cannon (17). Cette réaction à l'aide de l'alcoolate de sodium doit se faire en milieu anhydre. Les brevets suivants proposent tous la condensation en milieu anhydre mais par d'autres agents que nous allons énumérer.

Kayser (18) préconise l'emploi des peroxydes des métaux alcalins, et des oxydes et peroxydes des métaux alcalino-terreux. Les conditions optima de la condensation à l'aide du Na_2O_2 sont données encore par un auteur japonais (18a).

A la place de ces combinaisons que nous venons de mentionner, on peut aussi prendre des oxydes qui, à cause de leur faible alcalinité et de leur faible solubilité, ne semblent donner que très difficilement une condensation. Ce sont les oxydes de Pb, de La, ou des sels basiques de Mn, etc. Ceci a pour effet d'éviter une trop grande résinification. (D.R.P. 530.457 (19)).

D'après Bayer et Cie (20) on emploie comme agent de condensation les amidures alcalins (D.R.P. 147.839 (20)). Ceci aurait pour effet d'augmenter le rendement de 30 %.

En 1903, nous trouvons une demande de D.R.P. recommandant l'emploi de PbNa.

L'emploi du sodium métallique a été proposé pour la première fois par Tiemann (10) et étudié plus en détail par Hibbert (17).

Le brevet russe 43.892 (22) préconise l'emploi de la potasse ou de la soude caustiques anhydres.

D'autres auteurs recommandent des agents de condensation assez spéciaux, ainsi Boulez (22a) parle de l'emploi d'une solution de salicylate de Na concentrée additionnée de plus ou moins d'alcali caustique libre. Batty, etc. emploient le butylate d'Al tertiaire (23). L'emploi du chlorure d'aluminium est recommandé par Pereira (24). Mais on peut aussi faire la condensation simplement par l'action d'une température élevée, et dans ces conditions on peut même travailler en solution acétique (D.R.P. 134.672 (25)).

Pour obtenir les pseudo-ionones, on passe souvent par des dérivés du citral. Ainsi le D.R.P. 122.466 fait la condensation avec la combinaison bisulfite du citral (26).

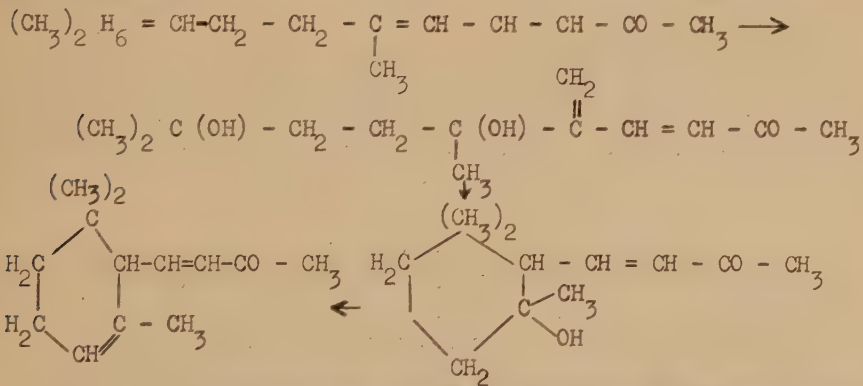
Le D.R.P. 124.227 recommande (27) de condenser le citral avec l'ester acétylacétique. Le même principe est employé par Verley (29), et par Knoevenagel (28). D'après le D.R.P. 126.960 (30) on condense le citral avec l'acétylacétone.

La préparation des méthyl-pseudo-ionone a été spécialement étudiée par Cherbuliez (32) et Bogert (68). L'éthylionone est mentionnée pour la première fois dans le D.R.P. 150.771 (10c); elle est étudiée en détail par Hibbert et Cannon (17). Un autre homologue est obtenu par condensation de l'allyl-acétone avec le citral d'après l'A.P. 1.898.075 (33) de la Maison Givaudan. La phényl-pseudo-ionone est préparée pour la première fois par Hibbert etc. (17). Nous ne mentionnerons ici pas spécialement les différentes références sur les homologues de l'acétone car les brevets

sus-mentionnés préconisent toujours l'emploi de l'acétone et de ses homologues et mentionnent ces différents homologues seulement dans les exemples sans donner des détails sur les propriétés des produits obtenus. La façon dont on prépare les pseudo-ionones pratiquement dans l'industrie est indiquée par Levinsohn (73) et Slake (72).

IV. - PREPARATION DES IONONES

Les ionones se préparent par action des acides sur les pseudo-ionones correspondantes. Le mécanisme de la réaction est le suivant :



Ce mécanisme a déjà été indiqué par Tiemann (10a). Comme on voit, ils se forment des produits intermédiaires d'hydratation qu'on a appelés hydrates de pseudo-ionones. P. Coulin (10b, 10c) obtient des composés de la formule $C_{13}H_{22}O_2$ en traitant la pseudo-ionone à froid par une quantité d'acide qui est moins grande que celle nécessaire à la transformation en ionones. Cette réaction marche aussi avec les homologues de la pseudo-ionone.

Coulin appelle ces combinaisons hydrates de pseudo-ionone. La constitution de ces produits n'a pas été déterminée exactement mais, d'après D.R.P. 172 653 (10d), on obtient, en procédant comme précédemment, deux composés de la formule $C_{13}H_{22}O_2$. Coulin suppose que l'un des produits est la pseudo-ionone-hydratée ordinaire (probablement non cyclisée), tandis que l'autre est probablement le produit cyclique intermédiaire mentionné par Tiemann (10a). La constitution de la pseudo-ionone hydratée ordinaire doit être non-cyclique car on peut aussi l'obtenir en condensant en milieu alcalin l'hydrate de citral avec l'acétone et ses homologues. D'après un principe analogue, Knoll et Cie, D.R.P. 164.366 (10g), obtiennent un composé de même formule globale, qui est probablement un isomère des hydrates obtenus par Coulin. Les hydrates de pseudo-ionone doivent être des produits intermédiaires de cyclisation car on obtient par action ultérieure des acides les ionones correspondantes (D.R.P. 200.654 (10e) et demande de D.R.P. C. 11.442 (10h)).

En général, on obtient les ionones sans s'arrêter au stade intermédiaire des hydrates, c'est-à-dire sans isoler ces derniers. D'après D.R.P. 75.062 (34), on peut transformer tous les composés de la série du citral (à l'exception du citral lui-même) en isomères cycliques par action de l'acide sulfurique (dilué) ou d'un autre acide comme l'acide phosphorique, etc. Ces isomères ont une densité plus grande et un point d'ébullition moins élevé.

La première cyclisation de la pseudo-ionone a été effectuée dans le premier travail de Tiemann (6) qui a mélangé 20 parties de pseudo-ionone avec 100 parties d'eau, 2,5 parties d'acide sulfurique conc. et 100 parties de glycérine, et a chauffé le tout pendant plusieurs heures à reflux (voir aussi D.R.P. 73.089 (7)).

Suivant la façon de laquelle la deshydratation se fait, on obtient soit de l' α -ionone, soit de la β -ionone; le premier produit est obtenu par l'action de l'acide phosphorique concentré à froid, tandis que pour obtenir le deuxième, on fait agir l'acide sulfurique concentré. Dans la cinquième partie de ce chapitre, nous allons traiter la formation et la constitution de ces deux isomères avec plus de détails.

L'emploi de l'acide phosphorique est préconisé pour la première fois dans le D.R.P. 127.424 (35). Barbier et Bouvault (36) obtiennent aussi l'ionone par action de l'acide sulfurique concentré, de même que Haarmann et Reimer (37) d'après le D.R.P. 127.424.

Mais on peut aussi employer les dérivés de l'acide sulfurique à caractère acide. Ainsi, respectivement Ziegler (13) et Fritzsche et Cie (12), d'après E.P. 26.350, réalisent l'isomérisation à l'aide du bisulfate de Na (voir aussi 14 et 15). D'après D.R.P. 183.855 (38), on peut faire l'isomérisation par l'action du sulfate de méthyle. Mais dans ce cas, il se forme des produits secondaires comme la méthyl-ionone, etc.

Haarmann et Reimer (39) indiquent dans le D.R.P. 132.222 l'isomérisation à l'aide d'acides oxydants, comme par exemple l'acide nitrique et l'acide chromique (dilués), mais on n'a pas besoin d'employer toujours des acides ayant une constante de dissociation très élevée. Ainsi Schultz et Göttelmann (40) recommandent, d'après D.R.P. 288.688, l'emploi d'acides tels que les acides acétique, propionique, butyrique, benzoïque ainsi que les phénols. La température de réaction est simplement plus élevée, et le temps de réaction plus long; mais on obtient, d'après cette méthode, de meilleurs rendements.

L'emploi de l'acide chlorhydrique n'est jamais spécialement mentionné dans la littérature. Nous trouvons dans la littérature, seulement une demande de D.R.P. K 26.269 (41) déposée par Knoll et Cie. Autrement, on mentionne toujours "qu'on peut aussi employer l'acide chlorhydrique".

D'après D.R.P. 129.027 (42), on obtient par action de l'acide phosphorique surtout de l' α -ionone (42). Cet acide est aussi employé d'après E.P. 18.333 (43) (voir aussi 18a et 17). Sauf par l'acide phosphorique, on obtient le dérivé α , aussi par l'acide formique concentré (44), D.R.P. 133.653 ou de 55 à 80 % (45) A.P. 2.080.497 (du Pont de Nemours).

D'après du Pont de Nemours, on peut faire la transformation en ionones à l'aide d'une solution d'halogénures de Zn, A.P. 1.996.166 (46).

Mais on peut aussi partir d'autres composés que les pseudo-ionones pour obtenir les ionones; ainsi, d'après Haarmann et Reimer (47), D.R.P. 124.228, on obtient l'ionone en cyclisant l'éther citralidène-acétique et en saponifiant le produit de réaction par la potasse caustique alcoolique. Une réaction analogue est indiquée par Verley (48). Par ailleurs, on obtient l'ionone encore en chauffant l'acide ionone-carboxylique (49), au-dessus de son point de fusion. L'emploi de l'acétyl-ionone est préconisé dans le D.R.P. 126.959 (50).

Un autre principe de formation des ionones est la condensation de l'acétone ou de ses homologues, avec le cyclo-citral ou ses dérivés. Ce principe a été employé pour la première fois dans le D.R.P. 116.637 (52). La condensation se fait en milieu alcalin, de la même façon, mais plus facilement, que la condensation de l'acétone et de ses homologues avec le citral. On peut obtenir le cyclo-citral d'après D.R.P. 108.335 (55) (Strebel), ou encore d'après D.R.P. 123.747 (56). L' α -cyclo-citral se condense moins facilement que le β -cyclo-citral, D.R.P. 139.959 (53) et D.R.P. 139.958 (59). Ce principe a aussi été recommandé par Coulin, D.R.P. (demande) C. 14.379 (51). Une étude scientifique de cette réaction a été faite par Tiemann (58).

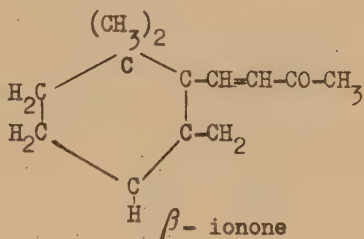
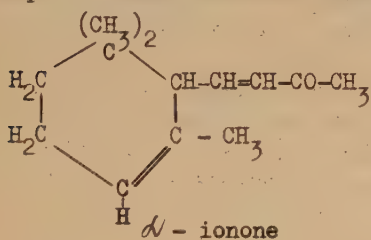
Un tout autre principe de cyclisation en ionones est proposé par Alexander (60) dans son D.R.P. 157.647 qui préconise de chauffer les pseudo-ionones à l'autoclave à 170°-190°, en présence d'eau ou d'autres solvants neutres.

La façon pratique d'après laquelle on obtient les ionones dans l'industrie est décrite par Slak (72), par Lewinsohn (73) ainsi que dans l'Encyclopédie d'Ullmann.

V. - L' α ET LA β -IONONE, LEUR CONSTITUTION

ET LEUR SEPARATION

Les ionones α et β diffèrent entre elles par la position de la double liaison dans le noyau. Nous avons pour ces corps la constitution suivante :



Ces ionones ont toutes des propriétés très parentes et on ne peut les séparer qu'à l'aide des différences de solubilité de leurs dérivés. Ainsi, Haarmann et Reimer préconisent la séparation de l' α - et de la β -ionone à l'aide des composés bisulfiteux, D.R.P. 106.512 (61). Les dérivés de l' α -ionone cristallisent lorsqu'on évapore la solution neutre ou peu alcaline. Par action de la vapeur d'eau, on saponifie seulement le dérivé de l' α -ionone et qui est ainsi entraînée; dans les deux cas, nous aurons le dérivé β dans les causeries. Une autre façon de séparer l' α et la β -ionone à l'aide de leurs composés bisulfiteux est préconisée par Ph. Chuit (62) qui précipite le dérivé α par relargage. Ici encore le dérivé β reste en solution. Le même auteur préconise une séparation à l'aide des oximes. D'après de Laire et Cie (63), les méthodes de Chuit ne sont pas plus exactes que celles de Reimer et Tiemann (61). Ces derniers auteurs (11) préconisent encore une séparation à l'aide des semicarbazones. Le dérivé β est moins soluble dans l'alcool que le dérivé α , mais la p-bromophénylhydrazone

du dérivé β est plus soluble dans l'alcool et dans l'acide acétique. Pour la séparation à l'aide de la semicarbazide, voir aussi Tiemann (69).

VI. - LES "ISOMERES" DE LA METHYL-PSEUDO-IONONE

Tiemann a cru devoir admettre qu'en condensant le citral avec la méthyl-éthyl-cétone en milieu alcalin, il y a formation de deux isomères, suivant que le groupe aldéhydique du citral se condense avec le groupe méthylique ou le groupe méthylénique de cette cétone. Pope et Bogert (68) ont prouvé qu'il n'y a pas formation d'isomères - ou tout au plus en quantités minimales - mais que le citral réagit en solution alcaline seulement avec le groupe méthylique. Une autre raison pour laquelle il faut admettre que la thèse de Pope est juste est la grande difficulté qu'ont eue Cherbuliez et Hegar d'obtenir ces deux isomères (31). Malgré cela, nous trouvons encore assez récemment un brevet américain No. 2.080.497 de du Pont de Nemours, préconisant la séparation des deux isomères par dissolution fractionnée dans l'acide formique (45). D'autres méthodes de séparation prétendue de ces isomères sont encore données par Haarmann et Reimer (65) et Koster (67).

Nous trouvons dans la littérature de nombreux articles donnant des résumés des différentes méthodes de préparation des ionones. Mentionnons ici surtout l'article dans l'Encyclopédie d'Ullmann ainsi que les travaux de Slak (72), Lewinsohn (73), Chazel (75), Steiner (77), Dolmès (78), Donan (79), Lawrance (80), Hernandez, etc. (81), Maugé (82), Etablissement Chiris (83), Ballesteros (84) Sabbatini (85), Durrans (86).

Les appareillages utilisés dans l'industrie pour la fabrication des ionones sont décrits par Gerhardt (71).

VII. - CONCLUSIONS

La synthèse de l'ionone à la fin du siècle dernier a été d'importance primordiale pour le développement de l'industrie des parfums. Aujourd'hui encore on la prépare exactement de la façon préconisée par Tiemann et par Haarmann et Reimer, respectivement. Si l'on veut obtenir des ionones au laboratoire, la meilleure méthode est celle de Hibbert et Cannon (17). Il est très difficile de juger quelle est la meilleure méthode de préparation industrielle, mais il nous semble que la méthode donnée par Lewinsohn est en même temps la plus pratique et la plus économique (73).

P.S. Dans la première partie du siècle, les ionones ont été préparées presque exclusivement par la firme Haarmann et Reimer. Les D.R.P. mentionnés sont donc - sauf précisions contraires données - des brevets de cette firme.

Deuxième Partie

Contribution à la chimie du citral

Condensation du citral avec la

methyl-isobutyl-cétone

methyl-amyl-cétone

methyl-hexyl-cétone

methyl-nonyl-cétone

suivi de cyclisation des pseudo-ionones obtenues

I. - INTRODUCTION (partie théorique)

Dans le D.R.P. 75.120 (8), on mentionne qu'on peut condenser le citral avec l'acétone ou ses homologues, comme par exemple la méthyl-éthyl-cétone. D'après le D.R.P. 150.771 (10c) et Hibbert et Cannon (17), on peut aussi faire la condensation avec la méthyl-propyl-cétone. Il nous a paru intéressant d'essayer de condenser le citral avec des cétones supérieures pour synthétiser des pseudo-ionones et des ionones non mentionnées dans la littérature, et d'examiner leur odeur, du point de vue des relations entre l'odeur et la constitution, et du point de vue industriel.

Après avoir parcouru toute la littérature sur les ionones (voir 1ère partie), nous sommes arrivé à la conclusion que la meilleure méthode de préparation des pseudo-ionones et des ionones au laboratoire est celle de Hibbert et Cannon (17). Nous avons modifié cette méthode en différents points. Pour condenser le citral avec les cétones, nous avons employé l'alcoolate de Na d'après Stiehl (16) et Hibbert et Cannon (17). Lors de la condensation en milieu alcalin, il y a toujours formation de plus ou moins de produits de résinification. L'élévation de la température produit, d'après Tiemann (10), sur cette résinification une influence moins grande que l'élévation de l'alcalinité. Cette grande tendance des pseudo-ionones à la polymérisation est due à la présence de trois doubles liaisons. Mais d'autres auteurs, comme par exemple Slak (72), recommandent une température de condensation aussi basse que possible. La polymérisation de ces produits en milieu alcalin (ou autres) est favorisée par la présence d'oxygène. Ainsi, Howard (87) a fait une étude sur la polymérisation du citral et a trouvé qu'en absence d'oxygène, il n'y a point de polymérisation, tandis qu'en présence d'oxygène, celle-ci augmente en fonction de la température. Pour cette raison, Bogert (68) recommande de faire toutes les distillations dans une atmosphère d'azote;

mais il nous a paru beaucoup plus important de faire les condensations en milieu alcalin, dans une atmosphère d'azote.

Nous avons condensé le citral avec la méthyl-isobutyl-cétone, la méthyl-n-amyl-cétone, la méthyl-h-hexy-cétone ainsi qu'avec la méthyl-n-nonyl-cétone. Les conditions de condensation pour ces cétones sont différentes de celles utilisables pour l'acétone et ses premiers homologues. La condensation doit se faire par des moyens plus énergiques. C'est un phénomène général que la condensation des méthyl-cétones est d'autant plus difficile que leur poids moléculaire est plus élevé. Cette expérience a été faite entra'autres par deux auteurs japonais (88) qui ont condensé la vanilline avec différentes méthyl-cétones, et par Thoms et Kahre (89) qui ont condensé l'aldéhyde isobutyrique avec ces cétones. Ces deux derniers auteurs constatent qu'avec la méthyl-isobutyl-cétone déjà, le rendement est très diminué, et qu'avec la méthyl-n-nonyl-cétone il est égal à zéro.

Colonge (90) a fait une étude quantitative des facultés de condensation de ces cétones en milieu acide; il a trouvé, conformément aux autres auteurs, que la faculté de condensation diminue avec l'augmentation du poids moléculaire. Ces différentes réactivités sont exprimées à l'aide de constantes qui sont pour

acétone	67
méthyl-éthyl-cétone	44
méthyl-n-propyl-cétone	27
méthyl-n-butyl-cétone	19
(méthyl-iso-butyl cétone	19)
méthyl-n-amyl-cétone	14
méthyl-n-nonyl-cétone	15

Malheureusement nous n'avons trouvé dans la littérature aucune étude quantitative de la faculté de condensation des méthyl-cétones en milieu alcalin.

En condensant un aldéhyde avec une cétone du type $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-R}$, on peut avoir théoriquement formation de deux composés, suivant que le groupe aldéhydique se condense avec le groupe méthylique ou avec le groupe méthylénique voisin du groupement CO. En général, nous avons en milieu alcalin, condensation avec le groupe méthylique, et seulement en milieu acide, condensation avec le groupe méthylénique. Ceci paraît parfaitement établi d'après les travaux de Goldschmidt, Harries, Howers, etc. (91 a-f).

En étudiant dans la littérature les réactions de condensation de la méthyl-isobutyl-cétone, de la méthyl-n-amyl-

cétone, de la méthyl-n-hexyl-cétone et de la méthyl-n-nonyl-cétone avec les aldéhydes, en milieu alcalin, nous n'avons trouvé aucune mention d'une condensation avec le groupe méthylénique, mais dans tous les cas il y avait condensation exclusivement avec le groupe méthylique. La méthyl-isobutyl-cétone a été condensée avec le benzaldehyde par Heilbron et Ilving (91f) et par Gheorgiu et Arwentief (93). Lors de leur travail, ces deux derniers auteurs ont trouvé que la réactivité du groupe méthylénique est fonction du radical voisin et que cette réactivité est d'autant plus grande que ce radical est de caractère plus négatif. Ainsi, le radical méthyle est plus négatif que le radical isopropyl car la constante de dissociation de l'acide acétique est plus grande que celle de l'acide isobutyrique. Les auteurs prévoient donc que le groupe méthylénique de la méthyl-isobutyl-cétone est moins réactif que celui de la méthyl-éthyl-cétone. Conformément à leurs prévisions, les auteurs trouvent soit en milieu alcalin, soit en milieu acide, toujours le même produit de condensation, c'est-à-dire la benzalméthyl-isobutyl-cétone. Par analogie, nous concluons que la réactivité du groupe méthylénique dans la méthyl-amyl-cétone, la méthyl-hexyl-cétone et la méthyl-nonyl-cétone doit être encore moins grande car les constantes de dissociation des acides valérianique, capronique et pelargonique sont aussi plus petites que celle de l'acide acétique. Puisque nous avons déjà avec la méthyl-éthyl-cétone, en milieu alcalin, seulement formation d'un seul produit (68), nous pouvons être certain qu'en condensant nos cétones avec le citral, on n'obtiendra pas d'isomères. Gheorgiu et Arwentief (92) ont encore condensé la méthyl-isobutyl-cétone avec de l'aldéhyde anisique, et Heilbron et Irving (98), avec le 2-naphtol-aldéhyde, et tous sont arrivés au même résultat, de même Nomura et al. qui ont condensé nos cétones avec la vanilline (88,97). En condensant d'après E.P. 446.026 (94a), E.P. 446.084 (94b), E.P. 461.662 (94c), la méthyl-isobutyl-cétone et la méthyl-amyl-cétone, en présence d'alcali, avec des aldéhydes aliphatiques à plus de huit atomes de carbone, on obtient par deshydratation d'abord les cétoles correspondants qui par distillation fractionnée, se transforment en cétones non-saturées correspondantes.

Les produits de condensation de la méthyl-hexyl-cétone avec l'aldéhyde salicylique (Heilbron et Irving (91f)) et avec le 2-naphtol-1-aldéhyde (Heilbron et Irving (98)) ne font pas exception à la règle générale; de même que le produit de condensation de la méthyl-n-nonyl-cétone avec le benzaldéhyde (Carrette (100) et Thoms (101)) et avec d'autres aldéhydes aromatiques tels que l'aldéhyde cinnamique (102), le pipéronal (102), l'aldéhyde

l'aldéhyde p-toluïnique (102) etc. (Scholtz et Meyer (102) et Heilbron et Irving (98, 103)).

D'après D.R.P. 75.062 (34), on obtient, en faisant agir les acides sur les dérivés du citral, des produits de cyclisation, à point d'ébullition plus bas et à densité plus grande. En employant l'acide phosphorique concentré, on obtient d'après Haarmann et Reimer, D.R.P. 129.027 (42), des produits qui contiennent des dérivés de l' β -ionone pure et seulement des traces de α -ionone. Dans le même brevet, on indique que, pour obtenir de l' α -ionone pure, il ne faut pas dépasser la température de 36°. Nous avons effectué la cyclisation en travaillant d'après Hibbert et Cannon (17), en modifiant légèrement leur méthode. Nous avons aussi examiné les constantes physiques de nos produits (densité et indice de réfraction).

II. - PARTIE EXPERIMENTALE

a. Condensation du citral avec le méthyl-isobutyl-cétone, la méthyl-n-amyl-cétone, la méthyl-n-hexyl-cétone et la méthyl-n-nonyl-cétone.

Nous donnons la méthode expérimentale de condensation d'une façon détaillée seulement pour la première expérience. Pour les autres expériences, nous mentionnons uniquement les modifications apportées.

1) Condensation avec la méthyl-isobutyl-cétone

Ière expérience: On mélange 50 g (0,5 mole) de méthyl-isobutyl-cétone avec 15,2 g (0,1 mole) de citral; on refroidit à -8° et fait passer dans la solution un courant assez rapide d'azote sec; on agite vigoureusement et ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,7 g (0,03 mole) de Na dans 15 cm³ d'alcool anhydre. La solution de Na est refroidie à 0°. On l'ajoute de façon que la température ne dépasse jamais -5°, ce qui prend à peu près 10-15 minutes.

Puis on agite encore à la même température, pendant environ 3 minutes, de façon que le contact entre l'alcali et les produits ne dure jamais plus que 15 à 20 minutes. Ensuite, on ajoute une goutte de phénol-phtaléine, puis l'on verse d'un coup la quantité théorique d'une solution aqueuse d'acide tartrique 2N, refroidie à -5° . Pendant la neutralisation, on maintient toujours l'agitation et le courant d'azote. Après l'adjonction de l'acide, on continue l'agitation jusqu'à ce que le virage de la couleur de la solution indique la neutralisation. On sort la liqueur du ballon et sépare le produit dans un entonnoir à décantation par extraction à l'éther; puis on lave la couche étherée trois fois avec une solution saturée de NaCl; les eaux de lavage sont extraites encore deux fois à l'éther et ces deux derniers extraits étherés sont réunis avec le premier après lavage comme ci-dessus. La solution étherée est séchée pendant au moins 24 heures sur du Na_2SO_4 anhydre.

Après le départ de l'éther, on distille le produit de réaction dans le vide. Les températures de distillation ne sont pas corrigées.

Distillé sous 13-14 mm.

Obtenu 10,7 g d'isopropyl-pseudo-ionone
distillant de 165 à 172° ;

récupéré 23 g de cétone, 4 g de citral;

résidu (résine) 1,35 g. Rendement en pseudo-ionone
45,7%.

2ème expérience La distillation a été effectuée dans un courant d'azote (autrement comme ci-dessus).

Distillé sous 10 mm.

Obtenu 11 g d'isopropyl-pseudo-ionone
distillant de 156 à 163° ;

récupéré 25 g de cétone et 4 g de citral;

résidu (résine) 1,2 g. Rendement : 47 %.

3ème expérience On emploie 53 g de cétone et, comme précédemment, 15,2 g de citral. Après avoir ajouté l'alcoolate, on agite encore pendant 15 minutes au lieu de 3 minutes comme dans la première expérience. La distillation n'a pas été effectuée dans un courant d'azote.

Distillé sous 15 mm.

Obtenu 13 g d'isopropyl-pseudo-ionone distillant
de 172 à 176°;
récupéré 28 g de cétone, 2,5 g de citral;
résidu (résine) 2g. Rendement: 55,5%.

2) Condensation avec la méthyl-n-amyl-cétone

1ère expérience On emploie 57 g de méthyl-amyl-cétone et procède par ailleurs exactement comme pour la première expérience de condensation avec la méthyl-isobutyl-cétone.

Distillé sous 26 mm.

Obtenu 4 g de butyl-pseudo-ionone distillant
de 190 à 200°;
récupéré 48 g de cétone, 11 g de citral;
résidu (résine) 2 g. Rendement: 17,1%.

2ème expérience Mêmes quantités que pour la première expérience, mais la température de condensation est la température ordinaire (22°). Lors de l'adjonction de l'agent de condensation, on ne refroidit pas et la température monte jusqu'à 42°. Le produit de réaction est visiblement plus foncé que dans la première expérience. Autrement, comme ci-dessus.

Distillé sous 11-12 mm.

Obtenu 18 g de butyl-pseudo-ionone distillant
de 182 à 184°;
récupéré 40 g de cétone, 1 g de citral;
résidu (résine) 4 g. Rendement: 72,5%.

3ème expérience Même température, etc, que pour la deuxième expérience, seulement la durée de réaction est en tout 1 heure.

Distillé sous 11-12 mm.

Obtenu 17 g de butyl-pseudo-ionone distillant
de 182 à 186°;
récupéré 40 g de cétone, 1 g de citral;
résidu (résine) 6 g. Rendement: 68,5%.

4ème expérience Comme la première expérience, sauf que la température de réaction est de -8° à 0° et la durée de réaction est d'une heure au lieu de 15 à 20 minutes. La liqueur est moins foncée que celles de la deuxième et de la troisième expérience.

Distillé sous 10-11 mm.
Obtenu 17 g de butyl-pseudo-ionone distillant
de 182 à 184°;
récupéré 45 g de cétone, 2 g de citral;
résidu (résine) 2,5 g. Rendement: 68,5%.

3) Condensation avec la méthyl-hexyl-cétone

1ère expérience On emploie 33 g de méthyl-n-hexyl-cétone (redistillé P.E. 14-15 63,5 - 65,5°) et 8 g de citral, et procède autrement exactement comme pour la 2ème expérience de la condensation avec la méthyl-n-amyl-cétone (temp. ordin., durée 15'-20').

Distillé: produits de départ sous 10 mm,
produit de réaction sous 0,03 mm.
Obtenu 8,6 g d'amyl-pseudo-ionone distillant
de 139 à 143°;
Récupéré 24 g de cétone, 1,3 de citral;
résidu (résine) 2 g. Rendement 66%.

2ème expérience Comme la première expérience, sauf que la durée de la réaction est en tout de 60', et qu'on emploie 10 g de citral et 36 g de cétone.

Distillé: produits de départ sous 12 mm,
produit de réaction sous 0,015 mm.
Obtenu 12 g d'amyl-pseudo-ionone distillant
de 138 à 140°;
Récupéré 24 g de cétone, 2 g de citral.
Rendement 70%.

3ème expérience On prend 12 g de citral (pas redistillé depuis environ 2 mois) et 11,5 g de cétone (quantités équimoléculaires); la température est de 35° et la durée de réaction de 30'.

Distillé: produits de départ sous 10 mm.
Récupéré 10 g de citral, 11 f de cétone;
rendement 0.

4ème expérience Même résultat que 3ème expérience

5ème expérience On prend comme produits de départ le citral (10 g) et la cétone (11 g) qu'on vient de récupérer. Autrement comme les 3ème et 4ème expériences.

Distillé: produits de départ sous 10 mm,
produit de réaction sous 0,015 mm
Obtenu 12 g d'amy-l-pseudo-ionone distillant
de 138 à 144°;
récupéré 3 g de cétone, 2 g de citral.
Rendement: 57%.

4) Condensation avec la méthyl-n-nonyl-cétone

1ère expérience: On prend 34 g (0,2 mole) de méthyl-n-nonyl-cétone (redistillée P.E. 14-15 111 - 112,5°). Température ordinaire, temps de réaction env. 35'. Autrement comme d'habitude, sauf que le produit brut de la réaction est gardé pendant 8 jours dans l'éther à la glacière.

Distillé: produits de départ sous 12 à 13 mm,
produit de réaction sous 0,02 à 0,045 mm.
Obtenu 13,2 g d'octyl-pseudo-ionone distillant
de 153 à 158°;
récupéré 21 g de cétone distillant à 110°, 1 g de
citral distillant à 98-105°,
résidu (résine) 4 g. Rendement: 43%.

2ème expérience Comme la 1ère expérience, sauf que la température initiale de la réaction est de 50° et qu'on emploie 30 g de cétone (dont 20 g de cétone récupérée de la première expérience)

Distillé: produits de départ sous 10 mm,
produit de réaction sous 0,04 - 0,05 mm.
Obtenu 15,3 g d'octyl-pseudo-ionone distillant
de 158 à 161°;
récupéré 17 g de cétone, moins de 1 g de citral;
résidu (résine) 6 g. Rendement: 50%.

3ème expérience Comme la première expérience, sauf qu'on prend des quantités équimoléculaires (13 g de citral, 15 g de cétone).

Distillé: produits de départ sous 10 mm,
produit de réaction sous 0,045 mm
Obtenu 9,5 g d'octyl-pseudo-ionone distillant
de 154 à 163°.
Récupéré 6 g de cétone, 4,5 g de citral;
résidu (résine) 6 g. Rendement: 37%.

(Les quantités données ici pour le citral et la cétone récupérés sont sujettes à caution pour ces 3 expériences à cause des P.E. trop voisins).

5) Purification

Nos produits sont purifiés par deux distillation dans le vide pour l'isopropyl-pseudo-ionone et la butyl-pseudo-ionone sous 10 mm, et pour l'amil-pseudo-ionone et l'octyl-pseudo-ionone sous 0,03 mm. On prend pour la détermination des constante, pour l'isopropyl-pseudo-ionone la fraction passant de 163 à 165°, pour la butyl-pseudo-ionone la fraction passant de 180 à 183°, pour l'amil-pseudo-ionone la fraction passant de 150 à 153° et pour l'octyl-pseudo-ionone la fraction passant de 156 à 158°. Ces distillations sont effectuées à l'aide d'une bonne colonne Widmer, ce qui permet d'obtenir des produits purs mais entraîne une assez grande perte de substance car il faut chauffer davantage le ballon de distillation et par conséquent nous avons beaucoup de résinification.

b) Cyclisation des pseudo-ionones obtenues.

1) Cyclisation de la isopropyl-pseudo-ionone.

12 g d'isopropyl-pseudo-ionone sont ajoutés à une température extérieure de 24 à 26°, goutte à goutte, à 120 g d'acide phosphorique à 85%. On agite vigoureusement. Après avoir ajouté toute notre pseudo-ionone, ce qui prend à peu près 5 minutes, on maintient encore 30 minutes à la température de 30 à 35°. La solution qui au début est rougeâtre tourne au vert fluorescent. Le produit de réaction est versé sur un mélange de 200 g d'eau et de glace. On extrait à l'éther, lave une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis une fois avec une solution de carbonate de sodium à 5%, et ensuite encore deux fois avec la solution saturée de NaCl, jusqu'à réaction neutre. Les eaux de lavage sont encore une fois extraites à l'éther, qui traite comme ci-dessus.

1ère expérience

Distillé sous 11 mm.

Obtenu 6 g d'isopropylionone distillant
de 150 à 152°

résidu (résine) 1,5 g. Rendement: 50%.

2ème expérience Comme la première expérience, sauf qu'on emploie 10,4 g d'isopropyl-pseudo-ionone et 110 g d'acide phosphorique. La température reste la même, mais la durée de réaction est doublée.

Distillé sous 11 mm.
Obtenu 5 g d'isopropylionone distillant
de 150 à 152°;
résidu (résine) 2,5 g. Rendement: 48%.

1ère expérience 2) Cyclisation de la butyl-pseudo-ionone

Comme la première expérience pour l'isopropylionone.
On emploie 18 g de butyl-pseudo-ionone et 200 g d'acide phosphorique.

Distillé sous 13 mm,
Obtenu 12 g de butylionone distillant
de 175 à 179°;
résidu (résine) 2 g. Rendement: 66,6%.

2ème expérience Comme la deuxième expérience pour l'isopropylionone.

Distillé sous 13 mm.
Obtenu 6 g de butylionone distillant
de 174 à 179°;
résidu (résine) 3,5 g. Rendement: 60%.

3) Cyclisation de l'amyli-pseudo-ionone

1ère expérience Comme la première expérience pour l'obtention de l'isopropylionone.

On emploie 11 g d'amyli-pseudo-ionone et 110 g H_3PO_4 .
Produit brut 10 g
Distillé sous 0,06 mm.
Obtenu 5 g d'amyliionone distillant de 130 à 135°.
Rendement: 45%.

2ème expérience. Comme la première expérience

On emploie 9 g amyli-pseudo-ionone et 80 g d'acide phosphorique.
Produit brut 8 g .
Distillé sous 0,04 mm.
Obtenu 4,5 g d'amyliionone distillant de 132 à 134°.
Rendement: 50%.

4) Cyclisation de l'octyl-pseudo-ionone

1ère expérience Comme la première expérience pour l'obtention de l'isopropylionone.

On emploie 8 g d'octyl-pseudo-ionone et 80 g d'acide phosphorique.

Produit brut 8 g.

Distillé sous 0,06 mm.

Obtenu 6,4 g d'octylionone distillant de 148 à 150°.

Rendement: 80%

2ème expérience Comme la première expérience, sauf que le temps de réaction n'est que de 15'.

On emploie 11 g d'octyl-pseudo-ionone et 110 g d'acide phosphorique.

Produit brut 10 g.

Distillé sous 0,04 mm.

Une partie distille jusqu'à 152° (environ 3 g) puis la temp. monte; cyclisation incomplète.

3ème expérience Comme la première (durée 10').

On emploie 100 g d'acide phosphorique et le produit brut de la deuxième expérience.

Produit brut 9 g.

Distillé sous 0,04 mm.

Obtenu 4,5 g d'octylionone, distillant de 148 à 152°.

Rendement: 41%.

c. Purifications

Nos produits sont purifiés par deux distillations dans le vide.

1) Purification de l'isopropylionone

Distillé sous 13 mm.

1ère distillation: on distille 11 g et prend la fraction passant de 152 à 155°. On obtient 8,5 g (77,2%).

2ème distillation: on distille les 8,5 g précédents et recueille la fraction passant de 152 à 153°. On obtient 5 g (59%).

2) Purification de la butylionone

Distillé sous 11-12 mm.

1ère distillation: on distille 18 g et prend la fraction passant de 170 à 174°. On obtient 12 g (66,6%).

2ème distillation: on distille ces 12 g et prend la fraction passant de 172 à 173°. On obtient 5 g (41%).

3) et 4) L'amyliionone et l'octylionone ne sont soumis qu'à une redistillation, faute de substance.

On prend pour la détermination des constantes:

pour l'amyliionone la fraction passant sous 0,03 mm de 132 à 133°
pour l'octyliionone " " " " " " 146 à 148°.

5) Formation des semicarbazones (d'après Tiemann (69)). On prend 0,05 mole de l'ionone (1,2 g pour l'isopropylionone; 1,24 g pour la butyliionone; 1,3 g pour l'amyliionone; 1,5 g pour l'octyliionone) qu'on dissout dans l'alcool abs.; d'autre part on prépare pour chaque expérience une solution de 0,62 g de chlorhydrate de semicarbazide + 0,5 g d'acétate de Na anhydre dans l'alcool aqueux. On verse cette dernière solution goutte à goutte dans la première, puis on ajoute de l'alcool jusqu'à dissolution complète. On abandonne pendant une semaine dans la glacière. On chasse tout l'alcool au B.M. et puis on traite avec du benzène. La semicarbazone qui précipite sous forme huileuse se dissout. Après séchage on précipite la semicarbazone par de la ligroïne. On recristallise de cette façon jusqu'à P.F. constant

Isopropylionone-semicarbazone P.F. 138 - 140°.

N calculé 14,4%, trouvé par semi-micro-Kjehldahl 14,1%.

Butyliionone-semicarbazone, P.F. 142-143°.

N calculé 13,8%, trouvé 14%.

Amyliionone-semicarbazone, P.F. 143°.

N calculé 13,2%, trouvé 13,4%

Nonyliionone-semicarbazone, P.F. 145-148°.

N calculé 12,6%, trouvé 12,2%.

d. Détermination de la densité et l'indice de réfraction de nos produits.

Pour l'isopropylionone et la butyliionone nous avons utilisé un réfractomètre de Pulfrich, pour l'amyliionone et l'octyliionone par contre un réfractomètre d'Abbe, qui permet un travail plus rapide et avec moins de substance. (Les indices de réfraction des produits varient passablement avec le temps, à cause de la polymérisation des produits; pour cette raison nous avons toujours utilisé des échantillons fraîchement distillés).

Isopropyl-pseudo-ionone

$$d_4^{26} = 0,8871$$

$$n_D^{27} = 1,5081$$

 $\mathcal{A}$ -Isopropylionone

$$d_4^{26} = 0,9111$$

$$n_D^{27} = 1,4878$$

Butyl-pseudo-ionone

$$d_4^{26} = 0,8841$$

$$n_D^{27,5} = 1,5109$$

 $\mathcal{A}$ -Butylionone

$$d_4^{26} = 0,9080$$

$$n_D^{27} = 1,4948$$

Amyl-pseudo-ionone

$$d_4^{17} = 0,8881$$

$$n_D^{16,5} = 1,5008$$

 $\mathcal{A}$ -Amylionone

$$d_4^{18} = 0,8903$$

$$n_D^{20} = 1,4942$$

Nonyl-Pseudo-ionone

$$d_4^{17} = 0,8860$$

$$n_D^{15} = 1,5108$$

 $\mathcal{A}$ -Nonylionone

$$d_4^{17} = 0,8886$$

$$n_D^{21} = 1,5021$$

III. - CONCLUSIONS

Nous avons trouvé, conformément aux expérimentateurs précédents, que la faculté de condensation des méthylcétones diminue avec l'augmentation du poids moléculaire. Il est avantageux de prendre un excès de cétone et de faire des condensations dans une atmosphère d'azote. Pour la cyclisation, on n'a pas avantage à augmenter le temps de réaction.

Toutes nos ionones ont l'odeur caractéristique de violettes mais à mesure que le poids moléculaire augmente, les nuances d'odeur deviennent plus douces et la volatilité (intensité d'odeur) diminue; cette dernière diminue aussi avec le temps.

Troisième Partie

Essais de condensation du citral avec des cétones de poids
moléculaire élevé,
tels que la
méthyl-heptadécyl-cétone et la
pseudo-ionone (ordinaire).

I. - INTRODUCTION

Nous avons vu dans la partie précédente que la faculté de condensation des méthylcétones diminue à mesure que leur poids moléculaire augmente. Il nous a paru intéressant d'essayer de condenser une fois une cétone de poids moléculaire élevé dans les mêmes conditions que précédemment. Nous avons choisi pour nos expériences d'abord la méthyl-n-heptadécyl-cétone $C_{19}H_{38}O$ (P.M. 282 !). Nous avons parcouru toute la littérature concernant cette substance mais nous n'avons pas trouvé une seule indication qu'on ait tenté de condenser cette cétone avec un aldéhyde quelconque. Le produit de départ ne se trouvant pas dans le commerce une étude comparative des diverses méthodes de préparation de la méthyl-

heptadécyl-cétone a été faite sur notre suggestion au Laboratoire de Chimie technique de l'Université de Genève (voir projet de Diplôme N°. 810 terminé le 20 décembre 1940, de M.R.Szasz, non publié). Nous avons suivi ces essais de près. On a fait la synthèse d'abord par distillation sèche des sels calciques des acides correspondants, puis à l'aide de dérivés organo-zinciques (sans résultat), ensuite par la réaction Grignard appliquée au Stéaronitrile et finalement par synthèse acétylacétique (condensation de l'iodure de cétyle avec l'ester acétylacétique sodé, suivie de scission cétogènes). Le résultat de ces expériences a été que seule la dernière méthode peut être recommandée tant au point de vue rendement qu'à celui facilité d'exécution. Nous tenons ici à remercier le Laboratoire de Chimie technique et avant tout M.R.Szasz de nous avoir fourni un produit qui grâce à sa pureté nous permettait d'effectuer nos essais dans les meilleures conditions.

Nous avons aussi essayé de condenser le citral avec une cétone à poids moléculaire élevé de caractère non saturé, et nous avons choisi la pseudo-ionone dans l'espoir d'obtenir la "di-ionone symétrique".

II. - PARTIE EXPERIMENTALE

a. Essais de Condensation du citral avec la méthyl-n-heptadécyl-cétone

Considérant le fait que la méthyl-n-heptadécyl-cétone est solide et difficilement distillable nous avons modifié notre méthode de travail quant à la séparation des produits de départ des produits de réaction. La cétone distillant à une température très élevée (P.E.₁₂ 195 - 200°), il fallait éviter une distillation car ceci aurait amené une trop grande résinification du produit de réaction éventuel. Nous nous sommes donc servi du fait que la méthyl-n-heptadécyl-cétone est très peu soluble dans l'alcool froid. Nous avons constaté qu'à la température ordinaire (20 - 22°) la cétone est pratiquement insoluble.

1) Essai de solubilité de la méthyl-n-heptadécyl-cétone dans l'alcool éthylique à 95%.

5 g de cétone sont agités pendant env. 1h 30' avec 100 cm³ d'alcool à 95%, à la température ordinaire. On filtre et sèche la cétone dans le vide sur de l'ac.sulfurique. L'alcool est distillé. Récupéré 4,8 g de cétone (= filtré et séché). Après évaporation de l'alcool il reste un résidu d'environ 0,1 g.

2) Essais de condensation de la cétone avec le citral

lère expérience 4 g de méthyl-n-heptadécylcétone (P.F. 54°) sont dissous à 50° dans la quantité minimum de toluène puis on ajoute 4 g de citral. On agite sous un courant d'azote et fait tomber goutte à goutte une solution de 0,2 g Na dans 10 cm³ d'alcool abs. On laisse réagir en tout pendant environ 30'. Après neutralisation avec de l'acide tartrique 2N on sèche la couche toluénique sur du

sulfate de sodium. On distille le toluène et agite avec environ 100 cm³ d'alcool à 95%. Il reste un résidu d'env. 4 g qui après une recristallisation, fond à environ 52°.

En recristallisant ce produit encore plusieurs fois de suite, on en sépare une petite fraction dont le P.F. monte constamment jusqu'à 78-79°. Dans le but de déterminer s'il s'agit d'un produit de condensation ou d'une autre modification de la méthyl-heptadécylcétone nous faisons un essai de mélange; nous observons d'abord une nette dépression (P.F. 40° env.), mais quand on reprend le P.F. après solidification de notre "mélange" dans le tube, le mélange fond la deuxième fois à 52°.

D'autre part en mettant un peu de notre produit dans de l'acide phosphorique, nous n'observons pas la fluorescence verte si caractéristique qu'on a toujours même avec des quantités minimales de toutes les autres pseudo-ionones.

Notre produit est donc certainement une modification de la méthyl-n-heptadécyl-cétone. En plus nous trouvons dans la littérature mention d'un P.F. de 81 - 83° pour la méthyl-heptadécyl-cétone (114).

En répétant l'expérience nous n'avons pas pu réussir d'obtenir de nouveau ce produit, la partie insoluble dans l'alcool avait toujours un P.F. inférieur à 55°. Malheureusement nous n'avons pas assez de ce produit pour une analyse.

2ème expérience Comme la première expérience, sauf qu'on travaille à la température d'ébullition du toluène (111°) et noterait la réaction pendant 2 h.

Récupéré 4 g de cétone P.F. 53° (après 2 recristallisations); donc pas de condensation.

3ème expérience On emploie 4,7 g de cétone, qui sont chauffés dans un courant d'azote à 100°, puis on ajoute goutte à goutte 0,15 g de Na dans 15 cm³ d'alcool abs., et 4 g de citral, ce dernier en 3 portions. On maintient pendant 6 h au bain-marie. Après addition d'acide tartrique 2N on extrait à l'éther, et lave et sèche la couche étherée. Après distillation de l'éther on traite par l'alcool; on récupère 4 g de cétone (P.F. 53°).

La partie soluble dans l'alcool est distillée dans le vide sous 0,05 mm. On récupère env. 3 g de citral, en poursuivant la distillation on voit le thermomètre monter lentement sans arrêt jusqu'à 250°; on arrête la distillation, car il y a une très forte décomposition, il ne reste d'ailleurs presque plus de résidu dans le ballon. On distille encore la partie insoluble dans l'alcool à part, sous 11 mm presque tout passe entre 190° et 200°, et il n'y

a qu'un résidu négligeable.

3) Conclusion

Ces essais montrent qu'il est impossible ou en tout cas très difficile de condenser le citral avec la méthyl-n-heptadécyl-cétone. Ce résultat est d'ailleurs confirmé par d'autres essais du même genre qui ont été fait sur notre initiative par M. Robert Szasz au Laboratoire de Chimie technique de l'Université de Genève (Projet de Diplôme N° 810).

b. Essais de condensation du citral avec la pseudo-ionone

On procède comme pour la 1ère expérience de condensation du citral avec le méthyl-isobutyl-cétone.

Distillé produits de départ à la trompe à eau, produits de réaction sous 1 - 1,5 mm.

On emploie 15,2 g de citral et 19,2 g de pseudo-ionone.

Récupéré 2,8 g de citral, 3,3 g de pseudo-ionone.

Obtenu 15 g distillant de 160 à 210°. Mais le thermomètre monte sans arrêt, il n'y a pas de palier net (fraction III).

Résidu résine 6 g ne distille pas au dessus de 240°.

La fraction III est redistillée sous 0,1 - 0,2 mm.

On sépare en une fraction distillant de 128 - 175° (III₁), 6,7 g, et une autre fraction distillant de 175 - 200° (III₂), 4,7 g;

résidu (résine) ne distillant pas au dessus de 200°: 3 g. Nous faisons réagir une goutte de la fraction III₁ avec un peu d'acide phosphorique et après un certain temps nous observons la fluorescence verte caractéristique d'une cyclisation.

La fraction III₂ donne un résultat négatif (seulement brunissement).

Nous examinons par conséquence la fraction III₁ de plus près. On prend l'indice de réfraction et la densité, à l'aide desquels on calcule la réfraction moléculaire pour le produit de condensation du citral avec la pseudo-ionone.

$C_{23}H_{34}O$ P.M. 326

$d_4^{25} = 0,9373$; $n_D^{26} = 1,52729$

Réfraction mol. trouvée 107,0

" " calculée 105,8 (pour 23 C, 34 H, 1 O (de C=O)
et 6F)

Nous avons donc une bonne raison de croire qu'on se trouve en présence d'un produit (ou de plusieurs produits) de condensation.

Nous avons essayé sans succès de préparer une semicarbazone avec ce produit. Nous avons renoncé à une analyse C_2H du produit car il se polymérise trop vite à cause du grand nombre de doubles liaisons. La grande inconstance de la température de distillation nous conduit à l'hypothèse qu'on est en présence d'un mélange d'isomères.

Nous avons aussi fait un essai de cyclisation: On prend 4,3 g de la fraction III₁ et 43 g d'acide phosphorique à 85%. On procède comme d'habitude. On obtient une masse compacte résineuse qui se dissout très difficilement dans l'éther (il en faut env. 200 cm³). On distille sous 0,05 mm, mais le thermomètre monte jusqu'à 200° sans que rien ne passe; on arrête alors la distillation car on commence à voir une forte décomposition. Notre produit s'est complètement résinifié (solubilité dans l'éther). Nous avons répété cet essai de cyclisation avec 1 g mais on arrive au même résultat négatif. Les solutions montrent bien avec l'acide phosphorique la coloration verte caractéristique, mais nous savons que des traces d'une pseudo-ionone suffisent pour la produire.

Conclusion

En condensant le citral avec la pseudo-ionone on obtient vraisemblablement un mélange d'isomères de condensation. Les essais de cyclisation ne donnent aucun résultat à cause du grand effet résinifiant de l'acide phosphorique.

LITTERATURE

- (1) Perfum. essent. Oil Rec. 26 p. 98, Donovan
- (2) Dtsch. Parfumerieztg. 22 p. 34, Kroper
- (3) Chem. and Druggist 112 p. 289. A. Reclaire
- (4) C.R. Acad. Sciences, Paris 189 p. 808 et A. Reclaire
Bull. soc. chim. France (4) 45 p. 1169
- (5) D.R.P. 72.840 (Haarmann et Reimer) Frld. III, 888
- (6) Ber. 26 p. 2675, Tiemann et Krüger
- (7) D.R.P. 73.089 (Haarmann et Reimer) Frld. III, 889 Tiemann
- (7a) Chem. Eng. Min.Rev. A 1918 p. 1494, Blogg
- (8) D.R.P. 75.120 (Haarmann et Reimer) Frld. III, 890
- (9) D.R.P. 138.939 (Haarmann et Reimer) Frld. III, 1241 Dr.Ziegler
- (10) Ber. 31 p. 808 F. Tiemann
- (10a) Ber. 31 p. 855 F. Tiemann
- (10b) D.R.P. 143.724 (P. Coulin) Frld. VII, 727
- (10c) D.R.P. 150.771 (P. Coulin) Frld. VII, 728
- (10d) D.R.P. 72.653 (P. Coulin) Frld. VII, 1286
- (10e) D.R.P. 200.654 (P. Coulin) Frld. IX, 1137
- (10f) Demande de D.R.P.- C. 13.007 (P. Coulin) Frld. IX, 1138
- (10g) D.R.P. 164.366 (Knoll et Co) Frld. VIII, 1283
- (10h) Demande de D.R.P.- C. 11.442 (P. Coulin) Frld. VII, 729
- (11) Ber. 31 p. 808 F Tiemann
- (12) Chemiker Ztg. 1898 p. 339 Fritzsche et Co et E.P. 26.350
- (13) J. pr. Ch. (2) 57 p. 493 Ziegler
- (14) Ber. 31 p. 1892 Döbner
- (15) Ber. 31 p. 2313 Tiemann
- (16) J. pr. Ch. (2) 58 p. 79, 84, 89 Stiehl
- (16a) Ber. 32 p. 827 Tiemann et Kruger
- (17) J. Am. Chem. Soc. 46 (1929) p. 119 H. Hibbert et L.T. Cannon
- (18) D.R.P. 127.661 (Haarmann et Reimer) Frld. VI. 1250 Kayser
- (18a) Report.Osaka Ind. Research Lab. V, Nr. 10 p. 1 et
 " " " " " VI, Nr. 12 p. 1

- (19) D.R.P. 130.457 (Haarmann et Reimer) Frld. VI p. 1251 Kayser
- (20) D.R.P. 147.839 (Bayer et Co.) Frld. VII, 727
- (21) Demande de D.R.P. - C. 11.120 (Chem. Fabrik v. Heyden A.G.)
Frld VII, 727. Retirée après 2 ans
- (22) Russ. P. 43.892 (A. 37 p. 7448) Glagoleva
- (22a) Rev. parfum. 7 p. 380 V. Boulaz
- (23) Chem. Soc. London 1938 p. 175 Batty, etc.
- (24) Rev. real. acad. cien. Madrid 7 p. 491
- (25) D.R.P. 134.672 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1245
- (26) D.R.P. 122.466 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1244
- (27) D.R.P. 124.227 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1238
- (28) J. pr. Ch. (2) 97 p. 288 Knoevenagel
- (29) Bull. Soc. chim. France (3) 21 p. 417 Verley
- (30) D.R.P. 126.966 (Haarmann et Reimer) Frld. VI., 1240
- (31) Helvetica chim. Acta 15 p. 191 Cherbuliez et Hegar
- (32) D.R.P. 201.058
- (33) A.P. 1.898.075 (Givaudan-Delawanne, Inc.)
- (34) D.R.P. 75.062 (Haarmann et Reimer) Frld. III, 891
- (35) D.R.P. 127.424 (Haarmann et Reimer) Frld. IV, 1247
- (36) Bl. soc. chim. France (3) 15 p. 1003 Barbier et Bouveault
- (37) D.R.P. 138.100 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1242
- (38) D.R.P. 183.855 (Haarmann et Reimer) Frld. VIII, 1282
- (39) D.R.P. 132.222 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1245
- (40) D.R.P. 288.688 (Schultz et Göttelmann) Frld. XII, 1285
- (41) Demande de D.R.P. K.26.269 (Knoll et Co.) Frld. VIII, 1285
- (42) D.R.P. 129.027 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1246
- (43) E.P. 12.833 (Chuit, Naef et Co.)
- (44) D.R.P. 133.563 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1248
- (45) A.P. 2.080.497 et
A.P. 2.080.498(du Pont de Nemours) W.C. Menly
- (46) A.P. 1.996.116(du Pont de Nemours) W.C. Menly
- (47) D.R.P. 124.228 (Haarmann et Reimer) Frld. VI, 1239
- (48) Demande de D.R.P. V. 5089 Frld. VIII, 1290, A. Verley
- (49) D.R.P. 126.959 (Haarmann et Reimer) Frld. 1246. VI
- (50) D.R.P. 133.145 (Haarmann et Reimer) Frld. VI. 1949
- (51) Demande de D.R.P. C. 14.379 (P. Coulin) Frld. VI. 1949
- (52) D.R.P. 116.637 (Haarmann et Reimer) Frld. V, 904; Strebel
- (53) D.R.P. 139.959 (Haarmann et Reimer) Frld. VII, 732
- (54) D.R.P. 133.758 (Haarmann et Reimer) Frld. VI. 1245
- (55) D.R.P. 108.335 Frld. V, 902 Strebel
- (56) D.R.P. 123.747 (Haarmann et Reimer) Frld. VI. 1238
- (57) D.R.P. 139.957 (Haarmann et Reimer) Frld. VII. 729
- (58) Ber. 33 p. 3722 Tiemann
- (59) D.R.P. 139.957 (Haarmann et Reimer) Frld. VII, 732

- (60) D.R.P. 157.647 (Haarmann et Reimer) Frld. VII, 635
- (61) D.R.P. 106.512 (Haarmann et Reimer) Frld. V. 901
- (62) Rev. gen. de Chim. appl. 6 p. 422 et 510 P Chuit
- (63) " " " " " 6 p. 471 de Laire et Co.
- (64) E.P. 472.545 Hans Frisch
- (65) D.R.P. 150.827 (Haarmann et Reimer) Frld. VII. 733
- (66)
- (67) Dsch. Parfumerieztg. 21 p. 259 H. Koster
- (68) Journal of Organic Chemistry 2 p. 276 Pope et Bogert
- (69) Ber. 31 p. 1737 Tiemann
- (70) A.P. 2.080.497 = comme (45)
- (71) Chemiker Ztg. 56 p. 113, 114, 134, 155 O. Gerhardt
- (72) Perf. essent. Oil. Rec. 7 p. 389, Slak
- (73) " " " " 14 p. 259 et 291 A Lewihnsohn
- (74)
- (75) Rev. Prod. chim. Vol. 21 et 22 (d'après A. 20 p. 589)
Guy Chazel
- (76) Perf. essent. Oil. Rec. 12 p. 74
- (77) Dtsch. Parfumerieztg. 7 p. 165
- (78) Rev. chim. inf. Vol. 33 et 34 (D'après A 1925 p. 2107)
A. Dolmes
- (79) Rev. parfumerie 5 p. 168 L. V. Donovan
- (80) Perfumers Journ. 7 Nr. 3 p. 15 J. Lawrence
- (81) Quimica e Industria 4 p. 301 F. Hernandez, etc.
- (82) Ind. chim. 15 p. 408 L. Maugé
- (83) Parfums de France 10 p. 70 Etablissement Chiris
- (84) Quim. ind. 9 p. 133 M.T. Ballestres
- (85) Riv. ital. Essenze Profumi 18 p. 96 et 135 N. Sabbatini
- (86) Chem. and Ind. 56 p. 1129 T.H. Durrans
- (87) J. Am. Chem. Soc. 57 p. 711 Howard, etc.
- (88) Science Rep. Tohoku imp. Univ. 14 p. 131 Nomura, etc.
- (89) Arch. d. Pharm. 263 p. 241 H. Thoms et Kahre
- (90) Bull. soc. chim. France (4) 49 p. 429
- (91a) Monathelte f. Chemie 18 p. 437 Goldschmidt et Knopfer
- (91b) " " " " 19 p. 406 " " " "
- (91c) Ber. 35 p. 966 Harries et Muller
- (91d) " 35 p. 3088 " et Bromberg
- (91e) " 45 p. 2764 Auwers
- (91f) Journ. Chem. Soc. London 1929 p. 930 (Heilbron et Irving)
- (92) Bull. Soc. chim. France (4) 47 p. 195 Gheorgiu et Arwentiew
- (93) J. prakt. Chem. (2) 118 p. 295
- (94a) E.P. 446.026
- (94b) E.P. 446.084
- (94c) E.P. 461.662

- (95) Ber. 66 p. 1066 Vogel et Stohl
- (96) J. prakt. Chem. 84 p. 1 et 37 Auwers et Eisenlohr
- (97) Science Rep. Tohoku imp. Univ. 16 p. 581 Nomura, etc.
- (98) London Chem. Soc. 1929 p. 936 Heilbron et Irving
- (99) J. Am. Chem. Soc. 53 p. 3122 Bogert et Davidson
- (100) C.R. Acad. Sciences, Paris 131 p. 1225 Carette
- (101) Arch. f. Pharm. 1901 p. 15 Thoms
- (102) Ber. 43 p. 1861 M. Scholtz et W. Meyer
- (103) J. Chem. Soc. 1928 p. 2323 Heilbron et Irving
- (104) C.R. III. Congr. nation. de Chimie pur et applique,
Florence et Toscane 1929 p. 343 M. Passerini et G. Bassi

Nous tenons ici à remercier la Maison Givaudan de nous avoir permis d'utiliser sa bibliothèque ce qui nous a permis de consulter de nombreux périodiques spéciaux, ne se trouvant dans aucune Bibliothèque publique genevoise.

APPENDICE

Réaction de la β -alamine avec des chlorures d'acides.

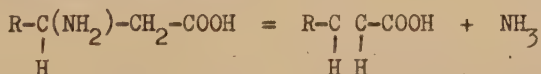
I. - INTRODUCTION

Attiré par le problème de l'acide pantothénique, découvert par R.J. Williams (I) nous avons à l'époque (Décembre 1940) l'intention de tenter de trouver la structure de ce corps par voie synthétique. Au moment où nous commençons nos travaux on possédait sur l'acide pantothénique les données suivantes: sa formule globale était $C_8H_{15}O_5N$, il est identique au "chick anti-dematitis factor" (III), par l'action de l'alcali il peut être scindé en deux fragments (IV) dont l'un est la β -alanine (IV,V,VI) et l'autre un di-hydrooxyacide aliphatique (II,IV) dont un groupement OH doit être en γ ou en δ par rapport au groupe COOH car il forme après la scission une lactone neutre (V), l'hydrooxyacide et la β -alanine sont liés de façon que le COOH de l'hydrooxyacide forme un lien amidique avec le groupe NH_2 de la β -alamine (II,IV). Le di-hydrooxyacide est un des isomères possibles pour des

di-hydrooxyacides aliphatiques de la formule $C_4H_7(OH)_2-COOH$.

Nous avons l'intention de faire la synthèse de quelques unes des isomères possibles, le composé donnant les réactions biologiques analogues à l'acide pantothénique devant avoir une structure identique à cette dernière. L'examen des réactions physiologiques des divers composés synthétiques devait permettre des conclusions sur la spécificité de la structure de l'acide pantothénique. Nous voulions aussi synthétiser des produits de condensation de la β -alanine avec des monohydro-acides ayant le groupe OH en α , β , γ ou δ par rapport au groupe COOH, et examiner s'ils avaient une action physiologique. La méthode de synthèse envisagée était la suivante: condensation du chlorure d'acide halogéné correspondant, avec la β -alanine et puis remplacement des halogènes par le groupement OH, grâce à l'action de l'oxyde d'argent en présence d'eau.

Dans ce but nous avons d'abord tenté la condensation de la β -alanine avec les acides halogéno-acétiques et puis avec l'ac. β -bromopropionique, dans l'intention de faire ensuite en cas de résultats positifs des condensations avec l'acide γ -bromobutyrique et l'acide δ -bromovalérique, pour enfin arriver aux divers acides dihalogénés à 5 atomes de C. Avant le commencement de nos recherches de telles condensations avec la β -alanine (ou un autre acide β -aminé) n'avaient été effectuées que par Abderhalden (VII) qui a condensé entre autres la β -alanine avec du chlorure de chloracétyle en présence de NaOH N/1 en vue d'obtenir ensuite par action du NH_3 la glycyl- β -alanine. Mais tandis que cette réaction est très facilement réalisable avec un acide α -aminé, elle est beaucoup plus difficile avec les acides β -aminés, probablement à cause de la grande facilité avec laquelle ces acides perdent une molécule de NH_3 (surtout en présence d'alcali) pour se transformer en acides non-saturés:



Abderhalden (VII) n'a jamais réussi à obtenir des produits cristallisés, et ses produits de réaction ne donnaient pas des résultats d'analyses satisfaisants, mais les produits de transformation par l'action de NH_3 cristallisaient bien et donnaient des résultats d'analyses concordants avec la théorie. En vue de diminuer l'alcalinité nous avons fait ces condensations successivement en présence de NaOH, carbonate de sodium et finalement bicarbonate de sodium.

Quoique nous ayons obtenu pour la première fois des produits cristallisés, les résultats des analyses ne concordaient pas avec la théorie. Nous étions arrivé à ce stade quand nous eûmes connaissance de la publication par Reichstein et Grüssner (VIII) de la synthèse de l'acide pantothénique et de divers autres hydrooxy-acyldérivés de la β -alanine, que nous avions l'intention de synthétiser et pour lesquels nous avions déjà préparé des produits de départs. La structure du fragment lactonique avait été publié par R.J. Williams et Major (IX) quelques semaines plus tôt dans un périodique américain, mais par suite des circonstances nous n'en avons pas eu connaissance en temps utile. Williams a d'ailleurs publié le même jour (15 mai 1940 !) que Reichstein la synthèse complète de l'acide pantothénique (X) d'après le même principe que ce dernier, c.à.d. par action directe de la lactone de l'acide α, γ di-hydroxy- β, β -diméthylbutyrique sur l'ester de la β -alanine.

Dans sa publication (VIII) Reichstein mentionne d'ailleurs expressément que la réaction des chlorures d'acides avec la β -alanine se fait difficilement et avec de très mauvais rendements. Comme les résultats de nos recherches étaient déjà peu encourageants et puisque les diverses publications précitées prenaient tout l'intérêt à une poursuite de ces travaux, et surtout en vue de nos moyens limités comparés à ceux d'autres laboratoires, nous nous sommes résigné à abandonner le sujet.

II. - Partie expérimentale

a) Condensation de la β -alanine avec le chlorure de l'acide-acétyl-lactique. On dissout 0,5 g de β -alanine dans 50 cm³ de pyridine et 35 cm³ d'eau puis on ajoute 0,77 g (0,05 mole) de chlorure de l'acide acétyl-lactique (préparé par action du chlorure de thionyle; l'acide acétyl-lactique est obtenu d'après Auger (XI). On chauffe 30' à 80° et laisse reposer pendant la nuit. Le lendemain on distille l'eau et la pyridine dans le vide (11 mm). On précipite le Cl' par adjonction d'un petit excès d'oxyde d'Ag, après avoir dissout le produit de réaction dans un peu d'alcool étendu. L'essai n'a pas donné de résultat: on récupère la β -alanine, caractérisée par son P.F.

b) Essais de condensation de la β -alanine avec le chlorure de l'acide β -bromo-propionique

ler essai. On dissout 0,89 g de β -alanine dans 6 cm³ de sol. citra de Na₂CO₃ M/l et refroidit à -5°, puis on ajoute par petites portions alternativement 1,7 g de chlorure de l'acide β -bromo-propionique (préparé par action du chlorure de thionyle sur l'acide) et 10 cm³ de Na₂CO₃ M/l. On agite mécaniquement en ayant soin de ne jamais dépasser une temp. de -3° et de maintenir toujours une réaction alcaline. Il y a formation d'un produit huileux jaune qui disparaît lentement, en même temps il y a dégagement de CO₂. La solution alcaline, qui est légèrement trouble, est filtrée après que la réaction est terminée. Puis on rend acide au rouge Congo. Il y a formation d'un précipité. On met le tout pendant la nuit à la glacière. Le lendemain on évapore à sec dans le vide et extrait le résidu sec pendant 6 h au Sexleth avec de l'acétate d'éthyle, dans lequel les produits de départ sont insolubles. On distille l'acétate et reprend par l'alcool. On ne réussit pas à obtenir un produit cristallisé.

2ème essai, comme le premier essai sauf qu'on prend des quantités équivalentes de NaOH N/1 à la place du Na_2CO_3 .

3ème essai, comme le premier essai, mais on emploie du NaHCO_3 N/1.

Après plusieurs expériences on s'arrête finalement au mode opératoire suivant:

10 g de β -alanine sont dissous dans 15 cm³ NaHCO_3 N/1 à 0°. On refroidit le ballon à -10°, puis on ajoute alternativement, en agitant toujours mécaniquement, en 3 portions à peu près égales 7,5 cm³ de bicarbonate de sodium et 1,87 g de chlorure de l'acide β -bromopropionique, en attendant chaque fois que l'odeur du chlorure disparaisse plus ou moins complètement. La réaction dure env. 1h 30'. On filtre la solution alcaline rapidement à la trompe en ayant soin que la température de la solution ne monte jamais au-dessus de 0°. Puis on acidifie dans la glace avec précaution par HCl conc. jusqu'à bleuissement du papier Congo. La sol. (env. 50 cm³) est extraite par 100 cm³ d'éther en 6 portions. On évapore la couche aqueuse dans le vide puis on extrait le résidu sec, A, deux fois par 125 cm³ d'acétate d'éthyle purifié, la première fois à froid, la deuxième fois à l'ébullition. La plus grande partie de l'acétate d'éthyle est distillée au B.M. jusqu'à ce qu'il ne reste qu'environ 20 cm³. On laisse refroidir et puis on précipite par un excès d'éther de pétrole et abandonne pendant la nuit à la glacière. Le précipité = fraction I. Ce qui n'a pas été dissous du résidu A est extrait pendant la nuit (8h) au Soxleth par de l'acétate d'éthyle.

La fraction I est recueillie le lendemain: 0,54 g, P.F. 97 - 102°. L'acétate du Soxleth est distillé pour la plus grande partie, puis on précipite par un excès d'éther de pétrole: fraction II, 0,03 g, P.F. 97 - 102°.

Par un nouveau traitement du résidu A au Soxleth on obtient encore 0,02 g, P.F. 96 - 98°.

Le rendement total est de 25%.

Toutes ces fractions sont réunies et recristallisées jusqu'à P.F. constant. P.F. final 101°.

- c. Essais de condensation de la β -alanine avec les chlorures des acides chloracétique, bromacétique et iodacétique

On procède exactement comme pour les 3 essais avec le chlorure de l'acide β -bromopropionique. Les essais avec l'acide

iodacétique ne donnent pas de résultat car le chlorure de cet acide se décompose trop facilement.

Le produit de condensation de l'ac. chloracétique a le P.F. final 96°
" " " " " " bromo " " " " " 93°.

Malheureusement les analyses donnent des résultats qui ne concordent pas du tout avec la théorie.

Ex.: Dérivé de l'acide bromacétique:

Calculé	C 29,6	H 3,82%
Trouvé	" 34,83; 34,96	" 4,83; 4,9%

Nous n'avons trouvé aucune explication de ces écarts considérables. Mais les déterminations du P.M. par titrage avec NaOH N/100 donnent des résultats satisfaisants.

Ex. Dérivé de l'acide chloracétique:

P.M. calculé 165,5 , trouvé 163

Puisque nous avons abandonné le sujet pour des raisons déjà mentionnées, nous n'avons pas cherché plus loin pour trouver les raisons des grands écarts des résultats d'analyse.

LITTERATURE

- (I) J. Am. Chem. Soc. 55 p. 2912 Rogers J. Williams, Lyman etc.
- (II) " " " " 61 p. 454 " " " H. Wein-
stock, E. Rohrmann, etc.
- (III) J. biol. Chem. 129 p. 225 Ph. Sukes
- (IV) J. Am. Chem. Soc. 61 p. 977 Wooley, H.A. Waismann,
C.A. Elvehjem
- (V) J. Biol. Chem. 129 p. 673
- (VI) J. Am. Chem. Soc. 61 p. 1421 R.J. Williams, H.K. Mitchell,
etc.
- (VII) Fermentforschung 10 p. 174 Abderhalden
- (VIII) Helvetica chim. Acta 194 p. 650
- (IX) Science 91 p. 246 R.J. Williams et Mayer
- (X) J. Am. Chem. Soc. 62 p. 1785 R.J. Williams, etc.
- (XI) C.R. Acad. Sciences Paris, 140 p. 938 V. Auger

